

Feimann, Johannes

Disbui. Düsseldorf Qu

1983



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. W. Hort

LICHT- UND ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN
AM MYOKARD JUNGER UND ALTER RATTEN

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Johannes Feimann

1983

INHALTSVERZEICHNIS

ZUSAMMENFASSUNG	1
EINLEITUNG	3
MATERIAL UND METHODEN	6
Versuchstiere	6
Gewebsfixation	6
Lichtmikroskopie	7
Elektronenmikroskopie	7
ERGEBNISSE	9
I. Qualitative Befunde	9
II. Quantitative Befunde	10
1. Volumendichte von Herzmuskelzellen und Interstitium	10
2. Volumendichte der Mitochondrien	11
3. Anzahl der Mitochondrien pro Fläche	12
4. Mittlere Fläche eines Mitochondriums	13
5. Volumendichte der Myofibrillen	14
6. Quotient aus Mitochondrien und Myofibrillen	14
7. Anzahl und Breite der Myofibrillen	15
DISKUSSION	16
TABELLEN	23
ABBILDUNGEN	25
LITERATUR	34

Zusammenfassung

Die Feinstruktur der Herzen von 6 Wochen und 2 Jahre alten weiblichen Wistar-Ratten wurde nach Perfusionsfixation vergleichend untersucht. Qualitativ fanden sich bei den alten Tieren etwas vermehrt Fetttropfen, Lipofuscingranula und Myelinfiguren. Die quantitativen Auswertungen ergaben bei den alten Ratten eine signifikante Zunahme der Volumendichte des Interstitiums in der linken Kammerwand um 18 % und in der rechten Kammerwand um 52 % ($p < 0,05$). Bei den jungen Tieren war der Raumanteil der Mitochondrien am Herzmuskelzellvolumen in rechter und linker Kammerwand etwa gleich (27,5 bzw. 28,4 %), bei den alten Ratten hatte er in der rechten Kammerwand um 1 %, in der linken Kammerwand um 9 % abgenommen. Die Myofibrillen nahmen bei den jungen Tieren in den Herzmuskelzellen der rechten und linken Kammerwand etwa den gleichen Raum ein (49,9 % bzw. 48,1 %), bei den alten Tieren war die Volumendichte der Myofibrillen linksventrikulär um 10 % und rechtsventrikulär um 4 % angestiegen. In der Wand der linken Herzkammer hatte der Quotient der Volumendichte von Mitochondrien und Myofibrillen von 0,59 bei den jungen Tieren auf 0,49 bei den alten Ratten abgenommen. Die numerische Dichte der Mitochondrien war im linksventrikulären Myokard der alten Ratten signifikant um 42 % ($p < 0,05$), im rechtsventrikulären Myokard um 9 % angestiegen. Es ergab sich eine Abnahme der mittleren Mitochondrien-

fläche in den Herzmuskelzellen der alten Ratten linksventrikulär um 36 % ($p < 0,05$) und rechtsventrikulär um 12 %. Die Myofibrillenbreite war bei den 2jährigen Tieren in der rechten Kammerwand um 6 % und in der linken Kammerwand um 15 % reduziert, gleichzeitig war die Zahl der Myofibrillen um 12 % bzw. 36 % ($p < 0,05$) angestiegen.

Diese Befunde lassen ein aufeinander abgestimmtes Verhältnis von Mitochondrien- und Myofibrillenanzahl im Herzmuskel erkennen. Die Verkleinerung des Quotienten der Volumendichte von Mitochondrien und Myofibrillen trägt möglicherweise zu der nachlassenden funktionellen Anpassungsbreite des Herzens im Alter bei. Die quantitativen Veränderungen des Myokards alter Ratten sind in der linken Kammerwand deutlicher als in der rechten ausgeprägt.

Einleitung

Alte Menschen sind im allgemeinen weniger leistungsfähig als junge. Das gilt für die Muskelkraft genauso wie für cerebrale Belastungen, etwa die Lern- und Merkfähigkeit. Auch die Anpassungsbreite und Leistungsfähigkeit des Herzens sind im Alter reduziert. Die maximal erreichbare Schlagfrequenz und auch das maximale Schlagvolumen nehmen mit zunehmendem Alter ab (8). Unter tierexperimentellen Bedingungen konnte gezeigt werden, daß die Herzfunktion von 24 Monate alten Ratten im Vergleich zu 12 Monate alten Ratten verschlechtert war (14, 29). Weisfeldt (1975) zeigte eine verlängerte Kontraktionsdauer des Myokards alter Ratten als Ursache des insbesondere unter Belastung ansteigenden linksventrikulären enddiastolischen Druckes. Makroskopische und histologische Untersuchungen an den Herzen alter Menschen haben bisher kein einheitliches morphologisches Substrat erbracht, das die nachlassende Leistungsfähigkeit im Alter erklären könnte (16, 26).

Eine physiologische Altersatrophie gibt es nicht. Das Herzgewicht nimmt bei alten Menschen parallel zum ansteigenden Blutdruck zu (16). Die Möglichkeit zu hypertrophieren, behält das Herz bis in das hohe Alter. Von den Herzmuskelzellkernen als Steuerzentrum der Proteinsynthese wissen wir, daß sie auch noch im Alter zur DNS-Bildung befähigt sind (1, 27).



Durch die Überlagerung von Alternsveränderungen mit pathologischen, insbesondere arteriosklerotischen Prozessen am Herzen ergeben sich bei der Suche nach einem morphologischen Korrelat der verminderten Belastbarkeit des Herzens im Alter beim Menschen besondere Schwierigkeiten. Dadurch werden auch die feinstrukturellen quantitativen Untersuchungen von Fleischer et al. (1978), die an intraoperativ gewonnenen Myokardbiopsien durchgeführt wurden, in ihrer Aussagekraft eingeschränkt.

Im Myokard alter Menschen und Tiere wurde eine Vermehrung von Lipofuscinpartikeln, Lipidtropfen und Glykogenpartikeln beobachtet (21, 29, 32, 33, 35, 36). Quantitative Untersuchungen an den Mitochondrien von Herzmuskelzellen brachten dagegen z.T. widersprüchliche Ergebnisse: Während Kment et al. (1966) im Myokard alter Ratten eine Vermehrung von kleinen Mitochondrien bei einer konstanten Volumendichte dieser Zellorganellen beschrieben, fand Herbener (1976) eine Verminderung der Volumendichte der Mitochondrien bei unveränderter Mitochondriengröße. Darüber hinaus konnte morphometrisch eine Reduktion des endoplasmatischen Reticulums in alten syrischen Hamstern nachgewiesen werden (29). Auch wurde auf eine größere Zahl primärer Lysosomen in den Herzmuskelzellen alter Ratten hingewiesen (36). Dieser Befund wird durch Untersuchungen von Wildenthal et al. (1977) ergänzt, die eine Zunahme der Aktivität

von Kathepsin D in den Herzen älterer Ratten bei unveränderter Aktivität der sauren Phosphatase beschrieben.

Diese Veränderungen sind weder altersspezifisch noch erklären sie ausreichend die verminderte Anpassungsbreite des Herzens im Alter. Verschiedene Prozesse könnten einer verminderten Belastbarkeit des Herzens im Alter ursächlich zugrundeliegen: ein Energiedefizit infolge gestörter Durchblutung, Veränderungen der elastischen Eigenschaften der Ventrikelwand, strukturelle Veränderungen an den Herzmuskelzellen, Veränderungen an den kontraktilen Proteinen, eine Störung der intrazellulären Energieutilisation oder auch Membranveränderungen mit einer geänderten Empfindlichkeit der Herzmuskelzellen gegenüber Katecholaminen.

In der vorliegenden Arbeit sollte durch vergleichende feinstrukturelle morphometrische Untersuchungen am links- und rechtsventrikulären Myokard junger und alter Ratten geklärt werden, inwieweit strukturelle Myokardveränderungen für die Verminderung der kardialen Leistungsfähigkeit im Alter von Bedeutung sein könnten.

Material und Methoden

Die Untersuchungen wurden an 6 Wochen alten weiblichen Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 120 ± 8 g und einem Herzgewicht von $0,48 \pm 0,06$ g und 2 Jahre alten weiblichen Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 520 ± 60 g und einem Herzgewicht von $1,17 \pm 0,13$ g durchgeführt. Die Tiere wurden mit Standardkost (Altrumin) und Leitungswasser ad libitum ernährt. Die Fixation der Herzen erfolgte retrograd über die Aorta abdominalis mit Cacodylatgepuffertem 2,5%igem Glutaraldehyd (pH 7,4, Osmolarität 400 mOsm). Die Perfusionszeit betrug 7 Minuten, der Perfusionsdruck 100 mm Hg. Gewebeproben für die licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung wurden aus den mittleren Partien der Seitenwand der rechten und linken Herzkammer in der Mitte zwischen Basis und Herzspitze entnommen. Die kleinen Gewebspartikel wurden in 1%iger OsO_4 -Lösung nachfixiert und in der aufsteigenden Alkoholreihe entwässert. 10 Gewebeproben jeder Kammerwand wurden in Epon eingebettet. Ultradünnschnitte wurden mit Bleicitrat und Uranylacetat kontrastiert und mit einem Siemens-Elektronenmikroskop (ELMISCOP 101) untersucht.

Die folgenden Parameter wurden ermittelt:

1. Lichtmikroskopie

Volumendichte von Muskelzellen und Interstitium:

Die quantitative Untersuchung wurde an Semidünnschnitten von 6 Gewebeproben der linken und rechten Kammerwand durchgeführt. Es wurden jeweils 6 Gesichtsfelder pro Semidünnschnitt mit einem quadratischen Testgitter mit 100 Meßpunkten bei 1000facher Vergrößerung ausgewertet, das ergab pro Ventrikel 36 Gesichtsfelder. Die Herzmuskelzellen waren in 3 Semidünnschnitten quer und in weiteren 3 längs getroffen.

2. Elektronenmikroskopie

Für die quantitative feinstrukturelle Untersuchung lagen 10 Bilder sowohl des rechten als auch des linken Ventrikels jedes Tieres vor, in denen das Myokard in Längsrichtung getroffen war. In Voruntersuchungen hatte sich kein statistischer Unterschied bei der Auswertung von 10 im Vergleich zu 30 Bildern ergeben. Die Originalvergrößerung der Bilder betrug 4000, die Endvergrößerung 10000. Die Mitochondrienzahl wurde in jeweils 10 Bildern von der rechten und linken Kammerwand ermittelt. Mit einem halbautomatischen Bildanalysesystem MOP (Kontron) wurden die Volumendichte der Mitochondrien und die Anzahlldichte der

Mitochondrienanschnitte sowie die durchschnittliche Fläche eines Mitochondriums bestimmt. Die Volumendichte von Mitochondrien, Myofibrillen und restlichem Sarkoplasma wurden darüber hinaus mit der Punkttreffermethode bei Anwendung eines quadratischen Gitters mit einem Abstand der Linien von 1 cm bestimmt. Das Gitter wurde bei längs getroffener Muskulatur in einem Winkel von 19° zum Verlauf der Myofibrillen, bei Querschnitten in beliebiger Richtung aufgelegt. Die Myofibrillenbreite wurde an jeweils 10 elektronenmikroskopischen Bildern einer repräsentativen Gewebprobe vom linken und rechten Ventrikel bei einer Endvergrößerung von 10000 mit dem halbautomatischen Bildanalysesystem MOP (Kontron) gemessen. Entlang von 3 gleichmäßig über jedes Bild verteilten Strecken quer zum Verlauf der Muskelfasern wurden die Anzahl und die Breite der Myofibrillen jeweils im Bereich der Z-Streifen bestimmt. Die Verteilung der Einzelwerte wurde durch Bildung von Größenklassen aufgeschlüsselt.

Zur Überprüfung der Signifikanz von Unterschieden von Meßergebnissen wurde der Students-T-Test verwendet. Als signifikant galten Unterschiede mit einem $p < 0,05$.

Ergebnisse

I. Qualitative Befunde

In rechter und linker Kammerwand stellte sich nach Perfusionsfixation optimal fixiertes Myokardgewebe dar. Die Kapillaren waren von Erythrocyten freigespült. An den Endothelzellen, den Basalmembranen der Kapillaren und an den interstitiellen Bindegewebszellen war in beiden Tiergruppen kein auffälliger Befund zu erheben. Die Grenzstreifen zwischen aneinandergrenzenden Herzmuskelzellen verliefen leicht gewellt, manchmal waren sie treppenförmig versetzt. Dehiszenzen der Grenzstreifen kamen nicht vor. Einmal konnte in der Gruppe der alten Ratten eine seitliche Nexusbildung zwischen zwei Herzmuskelzellen beobachtet werden. Das Sarkolemm zeigte einen leicht gewellten Verlauf. Die Myofibrillen waren parallel ausgerichtet. Bei den alten Tieren fiel eine größere Zahl schmaler Fibrillen auf. Eine stärkere Verschiebung der Sarkomeren benachbarter Myofibrillen in Längsrichtung gegeneinander war nicht zu beobachten. Auflösungserscheinungen von Myofibrillen kamen nicht vor. Zwischen den Myofibrillen waren die Mitochondrien überwiegend einreihig, abschnittsweise auch zweireihig angeordnet. Mitochondrien, die länger als zwei Sarkomeren waren, wurden nur selten beobachtet. Die Matrix der Mitochondrien stellte sich von mäßiger Elektronendichte dar. Manchmal waren die Cristae zirkulär angeordnet. Qualitativ ergaben sich zwischen

rechter und linker Kammerwand oder zwischen den beiden Tiergruppen keine Unterschiede in der Anordnung der Cristae oder in Größe und Zahl der Matrixgranula. In den Myocyten der alten Ratten fielen jedoch öfter umschriebene Felder von relativ kleinen Mitochondrien auf. Das rauhe endoplasmatische Reticulum, das T-System und die Golgi-Apparate waren in beiden Ventrikeln und Tiergruppen gleichartig ausgebildet. Eine nennenswerte Glykogenvermehrung ließ sich in den Herzen der alten Ratten nicht nachweisen. Fetttropfen waren im Myokard der alten Tiere etwas vermehrt, wobei sie insgesamt rechtsventrikulär häufiger als in der linken Kammerwand zu beobachten waren. Auch kleine Myelinfiguren und Lipofuscingranula fanden sich bei den alten Ratten etwas häufiger. Die Myelinfiguren waren zwischen den intermyofibrillären und perinukleären Mitochondrien gelegen, auch innerhalb von Mitochondrien kamen sie gelegentlich vor. Insgesamt konnten somit qualitativ nur diskrete Unterschiede beim Vergleich der Herzmuskelzellen aus der rechten und linken Kammerwand junger und alter Ratten nachgewiesen werden.

II. Quantitative Befunde

1. Volumendichte von Herzmuskelzellen und Interstitium

Die Volumendichte der Herzmuskelzellen betrug bei den jungen Tieren $84,00 \pm 3,82 \%$ im linken Ventrikel und $84,33 \pm 3,33 \%$ im rechten Ventrikel. In den Herzen der alten Ratten ergaben sich $81,13 \pm 3,50 \%$ für die linke und $76,11 \pm 4,50 \%$ für

die rechte Kammerwand. Danach betrug die Volumendichte des Interstitiums bei den jungen Tieren $16,00 \pm 3,82 \%$ im linken und $15,67 \pm 3,33 \%$ im rechten Ventrikel, bei den Herzen der alten Tiere ergaben sich $18,87 \pm 3,50 \%$ in der linken und $23,89 \pm 4,50 \%$ in der rechten Kammerwand (Abb. 1). Die Meßergebnisse zeigen, daß der Volumenanteil des Interstitiums zwischen den Herzmuskelzellen im Alter zugenommen hat. Dabei ist die Zunahme der Volumendichte in der rechten Kammerwand mit ca. 52 % deutlich größer als im linken Ventrikel mit 18 %. Die Zunahme des Interstitiums in der rechten Kammerwand ist statistisch signifikant ($p < 0,05$). In Längs- und Querschnitten durch das Myokard wurden für die Volumendichten der Herzmuskelzellen identische Werte gefunden.

2. Volumendichte der Mitochondrien

Die mit dem MOP-System ermittelte Volumendichte der Mitochondrien in den Herzmuskelzellen betrug bei den jungen Ratten $28,42 \pm 0,82 \%$ im linken und $27,53 \pm 3,47 \%$ im rechten Ventrikel. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Bei den alten Tieren hatte sich die Volumendichte der Mitochondrien in den Herzmuskelzellen der rechten Kammerwand auf $27,29 \pm 1,17 \%$ gering verringert, in der linken Kammerwand ergab sich eine etwas stärkere Abnahme von 9 % auf $25,93 \pm 2,21 \%$. Die Abnahme der

Volumendichte der Mitochondrien im Alter ist statistisch nicht signifikant (Abb. 2). Nahezu gleiche Werte erbrachte die Bestimmung der Volumendichte der Mitochondrien auch mit der Punkttreffermethode in einem um 19° gegen den Fibrillenverlauf verschobenen Raster. Tabelle 1 bringt in Gegenüberstellung die mit den beiden angewandten Verfahren ermittelten Ergebnisse.

3. Anzahl der Mitochondrien pro Fläche

Die Bestimmung der Anzahl der Mitochondrien pro Muskelzellfläche erbrachte Unterschiede nicht nur zwischen jungen und alten Tieren, sondern auch zwischen linker und rechter Kammerwand. In den Herzen der jungen Ratten wurden insgesamt 8618 Mitochondrienanschnitte gezählt, wobei 46 % auf den linken und 54 % auf den rechten Ventrikel entfielen. Bei den alten Tieren wurden bei insgesamt 10601 Mitochondrienanschnitten 54 % in der linken und 46 % in der rechten Kammerwand gezählt. Die Anzahl der Mitochondrien war im linken Ventrikel von $40,58 \pm 7,13 \times 10^6/\text{cm}^2$ Cytoplasmafläche bei den jungen Ratten auf $57,65 \pm 9,50 \times 10^6/\text{cm}^2$ bei den alten Ratten angestiegen. Diese Zunahme der Anzahl von Mitochondrien pro Fläche im linken Ventrikel um 42 % ist statistisch signifikant ($p < 0,05$). Im rechten Ventrikel hatte die Mitochondrienzahl von $46,38 \pm 10,27 \times 10^6/\text{cm}^2$ bei den jungen Tieren auf $50,76 \pm 4,16 \times 10^6/\text{cm}^2$ bei den alten Ratten nur um 9 % zugenommen. Die unterschiedliche Mito-

chondrienzahl pro Fläche in rechter und linker Kammerwand einer Tiergruppe ist statistisch nicht signifikant (Abb. 3). Die Messungen haben ergeben, daß bei den jungen Tieren die Mitochondrienzahl pro cm^2 Herzmuskelfläche im rechten Ventrikel größer als im linken ist. Bei den alten Ratten zeigte sich ein umgekehrtes Verhältnis. Aus dem Vergleich der Mitochondrienzahl pro Fläche geht weiter hervor, daß beim Alterungsprozeß nur eine leichte Vermehrung der Mitochondrien in der rechten Kammerwand, dagegen eine ausgeprägte Zunahme ⁱⁿ der linken Ventrikelwand zu verzeichnen ist.

4. Mittlere Fläche eines Mitochondriums

Bei den jungen Ratten wurden in 1 cm^2 Herzmuskelzellfläche im linken Ventrikel $40,58 \times 10^6$ Mitochondrien ermittelt, die einen Flächenanteil von 28,42 % von der Herzmuskelzelle einnahmen, im rechten Ventrikel waren es bei den jungen Tieren $46,38 \times 10^6$ Mitochondrien bei einem Flächenanteil von 27,53 %. Für die alten Ratten ergaben sich im linken Ventrikel $57,65 \times 10^6$ Mitochondrien bei einem Flächenanteil von 25,93 % und im rechten Ventrikel $50,76 \times 10^6$ Mitochondrien bei einem Flächenanteil von 27,29 %. Daraus errechnen sich als mittlere Fläche eines Mitochondriums im linken Ventrikel der jungen Tiere $0,72 \pm 0,13 \text{ } \mu\text{m}^2$, im rechten Ventrikel $0,61 \pm 0,13 \text{ } \mu\text{m}^2$. Bei den alten Ratten betrug die mittlere Fläche eines Mitochondriums im linken Ventrikel

$0,46 \pm 0,07 \mu\text{m}^2$ und in der rechten Kammerwand $0,54 \pm 0,06 \mu\text{m}^2$. Zwischen jungen und alten Ratten ergab sich somit ein Unterschied der mittleren Mitochondriengröße von 36 % in den Muskelzellen der linken und von 11 % in den Muskelzellen der rechten Kammerwand. Die linksventrikuläre Differenz ist statistisch signifikant ($p < 0,05$) (Abb. 4).

5. Volumendichte der Myofibrillen

Diese Werte wurden mit der Punkttreffermethode ermittelt. Dabei ergaben sich für die jungen Tiere im linken Ventrikel $48,13 \pm 2,34$ % Myofibrillen, im rechten Ventrikel $49,93 \pm 1,10$ %. Bei den alten Ratten betrugen die entsprechenden Werte $53,14 \pm 5,04$ % und $52,12 \pm 1,78$ %. Damit hatte sich eine leichte Zunahme des Myofibrillenanteils pro Herzmuskelzelle im Alter um 10 % in der linken und um 4 % in der rechten Kammerwand ergeben. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant (Abb. 5).

6. Quotient aus Mitochondrien und Myofibrillen

Aus der Volumendichte von Mitochondrien und Myofibrillen errechnet sich ein Quotient Mitochondrien/Myofibrillen für die jungen Tiere von 0,59 in der linken und von 0,55 in der rechten Herzkammerwand. Bei den alten Ratten betrugen die entsprechenden Werte 0,49 und 0,53. Die Unterschiede der Quotienten sind statistisch nicht signifikant.

7. Anzahl und Breite der Myofibrillen

Bei den jungen Tieren wurde die Breite von 1008 Myofibrillen in der linken Herzkammer und von 972 Myofibrillen in der rechten Herzkammer gemessen, bei den alten Tieren waren es links 1178 und rechts 1128 Myofibrillen. Es ergab sich eine mittlere Myofibrillenbreite bei den jungen Tieren in der linken Ventrikelwand von $0,74 \pm 0,07 \mu\text{m}$ und von $0,66 \pm 0,11 \mu\text{m}$ in der rechten Kammerwand, bei den alten Ratten ein Wert von $0,63 \pm 0,09 \mu\text{m}$ links und von $0,62 \pm 0,01 \mu\text{m}$ im rechtsventrikulären Myokard. Bei den alten Ratten hatte also die durchschnittliche Myofibrillenbreite links um ca. 15 % und rechts um 6 % abgenommen. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant (Abb. 6). Die Myofibrillenbreiten wurden in 20 Größenklassen von 0 - $2 \mu\text{m}$ aufgeteilt und der Prozentsatz jeder Größenklasse an der Gesamtmyofibrillenzahl ermittelt. Dabei ergibt sich eine linksgipflige asymmetrische Verteilung. Es wird deutlich, daß bei den alten Ratten schmale Myofibrillen prozentual häufiger und breite Myofibrillen prozentual weniger häufig vertreten sind als bei den jungen Ratten (Abb. 7). Die Anzahl der Myofibrillen entlang einer $100 \mu\text{m}$ langen Meßstrecke quer durch die Herzmuskelzellen betrug für die jungen Ratten linksventrikulär 56 ± 9 und rechtsventrikulär 65 ± 7 , für die alten Ratten linksventrikulär 76 ± 10 und rechtsventrikulär 73 ± 4 Myofibrillen. Damit ergab sich eine Zunahme der Myofibrillenzahl pro $100 \mu\text{m}$ Meßstrecke im

Myokard der alten Ratten linksventrikulär um 36 % und rechtsventrikulär um 12 %. Die linksventrikuläre Myofibrillenvermehrung ist statistisch signifikant ($p < 0,05$) (Abb. 8).

Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung wurde das Myokard der rechten und linken Kammerwand junger, noch wachsender und alter Ratten qualitativ und quantitativ mit Licht- und Elektronenmikroskop untersucht. Die qualitativen Unterschiede im Myokard von rechter und linker Kammerwand wie auch zwischen jungen und alten Tieren waren nur geringfügig. In den Herzmuskelzellen der alten Ratten kamen leicht vermehrt Lipidtropfen, Lipofuscingranula und Myelinfiguren vor. Auch kleine autophagische Vakuolen konnten etwas häufiger beobachtet werden. Dagegen ist aus physiologischen Studien bekannt, daß die Herzleistung alter Ratten im Vergleich zu ausgewachsenen Tieren vermindert ist (14, 30). Der Cardiac Index wurde bei ausgewachsenen Ratten niedriger als bei 3 Monate alten Ratten gefunden (4, 28). Funktionsanalytische Untersuchungen hatten eine reduzierte Herzreserve (14) bei alten Ratten ergeben, darüber hinaus wurden eine veränderte Kontraktilität und Relaxation des Myokards im Alter mitgeteilt (9, 37). Diese tierexperimenten-

tellen Ergebnisse lassen Veränderungen an denjenigen Strukturen erwarten, die die Kontraktilität des Herzens beeinflussen, d.h. an den Myofibrillen und an den energieproduzierenden Mitochondrien. Möglicherweise könnten auch die Menge und die Beschaffenheit des interstitiellen Gewebes von Bedeutung sein.

Bei den alten Ratten hatte die Volumendichte des Interstitiums in der linken Kammerwand um 18 % und in der rechten Kammerwand um 52 % zugenommen. Es konnte gezeigt werden, daß die Stiffness der Ventrikelwand mit ansteigender Menge von kollagenen Fasern im Myokard zunimmt (34). Der von uns gemessene interstitielle Spaltraum stellt jedoch nicht nur kollagenes Bindegewebe dar, sondern hier sind Kapillaren, Bindegewebszellen und auch ein interstitielles Oedem miterfaßt. Es ist von Interesse, daß in den Herzen alter Menschen eine Vermehrung kollagener Fasern nicht nachgewiesen werden konnte (11, 13). Diese Befunde lassen vermuten, daß für die veränderten elastischen Eigenschaften der Ventrikelwand im Alter eine vermehrte Rigidität gealterter kollagener Fasern von größerer Bedeutung ist als allein die Menge des kollagenen Bindegewebes (15).

Der Anteil der Myofibrillen am Herzmuskelzellvolumen wurde in rechter und linker Kammerwand mit 48 - 50 % annähernd gleich groß gefunden. Er war bei den alten Ratten auf 53 bzw. 52 % leicht, jedoch nicht signifikant angestiegen. Damit kann

eine Verminderung von Myofibrillen als Ursache einer reduzierten Leistungsfähigkeit des Herzens im Alter ausgeschlossen werden. Bei insuffizienten Herzen, etwa bei einem dekompensierten Hypertonus oder bei dilatativer Cardiomyopathie, läßt die veränderte Feinstruktur der Herzmuskelzellen bereits eine Pumpinsuffizienz vermuten, wobei insbesondere einer Reduktion der Myofibrillen Bedeutung zukommt.

Voraussetzung für eine genügende Kontraktionsleistung ist eine ausreichende Versorgung der Myofibrillen mit ATP. Etwa 95 % der für die Kontraktion benötigten Energie wird in den Mitochondrien produziert (31). Dem Quotienten aus Mitochondrien und Myofibrillen wird daher für das Pumpvermögen des Herzens große Bedeutung beigemessen (19). Eine Verkleinerung dieses Quotienten wurde daher als strukturelle Basis eines beginnenden Herzversagens diskutiert (18, 22). Bei den alten Ratten hatte dieser Quotient in der linken Kammerwand von 0,59 auf 0,49 abgenommen, während er in der rechten Kammerwand annähernd konstant blieb. Eine Reduktion des Mitochondrien-/Myofibrillenquotienten wurde auch unter den Bedingungen einer experimentellen pathologischen Druckhypertrophie des Herzens insbesondere in der Spätphase bei chronisch überlastetem Herzen gefunden (2, 23, 25, 40). Bei einer physiologischen Herzhypertrophie durch Schwimmtraining war der Quotient als Ausdruck einer optimalen Adaptation der Herzmuskelzelle an die Mehrbelastung dagegen erhöht (7).

Über das Verhalten des Mitochondriums im Alter liegen in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse vor. Während Kment et al. (1966) eine konstante Volumendichte der Mitochondrien in den Herzen von 5 und 21 Monate alten Ratten fanden, teilte Herbener (1976) eine Verminderung des Mitochondrienanteils in den Myocyten der Herzen alternder Mäuse mit. Unsere Untersuchungen hatten bei weitgehender Konstanz der Volumendichte der Mitochondrien eine Zunahme der Zahl der Mitochondrien pro Herzmuskelzelle bei den alten Ratten ergeben. Damit fand sich bei der Alterung eine signifikante, linksventrikulär stärker als rechtsventrikulär ausgeprägte Abnahme der Größe eines einzelnen Mitochondriums. Eine endgültige Deutung für die gegensinnige Veränderung von Mitochondriengröße und -zahl beim Alterungsprozeß kann bisher nicht gegeben werden. Für eine suffiziente Kontraktionsleistung des Herzens ist eine ausreichende Mitochondrienmasse notwendig, die sowohl durch eine große Zahl kleiner, als auch durch eine kleinere Zahl großer Mitochondrien gedeckt werden kann. Kleine Mitochondrien können Ausdruck einer gesteigerten Biosynthese sein. So sahen Anversa et al. (1980) beim Hypertrophiewachstum infolge Konstriktion der Aorta abdominalis bei Ratten bereits nach 8 Tagen kleine Mitochondrien, und Mall et al. (1981) berichteten über das Auftreten kleiner Mitochondrien bei Ratten, die einem niedrigen Sauerstoffpartialdruck der Atemluft angepaßt waren. Kleine Mitochondrien

können aber auch in Geweben mit reduzierter Stoffwechselaktivität auftreten, wie aus den Untersuchungen von Poche und Mönkemeier (1962) beim Siebenschläfer während des Winterschlafes hervorgeht. Ob die in den Herzmuskelzellen alter Ratten vermehrt nachweisbaren Myelinfiguren Ausdruck eines gesteigerten Umsatzes von Mitochondrien sind, kann noch nicht schlüssig beantwortet werden, zumal Menzies und Gold (1971) anhand von markierten Aminosäuren keinen vermehrten Umsatz von Mitochondrien in den Myocyten alter Ratten beobachten konnten.

Die Messung der Myofibrillenbreite in den linksventrikulären Herzmuskelzellen junger und alter Ratten ergab eine Verschmälerung im Alter um 15 %, während die Zahl der Myofibrillen um 36 % zugenommen hatte. Bei der Aufschlüsselung in Größenklassen zeigte sich eine Abnahme breiter und eine Zunahme schmaler Myofibrillen. Es ist interessant, daß in Rattenherzen mit einer Hypertrophie nach einem Schwimmtraining die durchschnittliche Breite der Myofibrillen im Vergleich zu Kontrolltieren gleichen Körpergewichtes um 15 % reduziert war (7). Man kann daraus schließen, daß in einem wachsenden oder hypertrophierenden Herzen mit einer Vergrößerung der einzelnen Myocyten die Myofibrillen in den Herzmuskelzellen zunächst an Dicke zunehmen und sich dann in Längsrichtung aufspalten, nachdem sie eine "kritische" Dicke erreicht haben.

Für eine optimale Substratversorgung des kontraktile Apparates und einen reibungslosen Ablauf elektromechanischer Vorgänge scheint das Überschreiten einer noch nicht näher bekannten Myofibrillendicke ungünstig zu sein. Es ist bemerkenswert, daß die Zunahme von Myofibrillen und Mitochondrien mit 36 bzw. 42 % in der linken Herzkammer in gleicher Größenordnung liegt. In der rechten Kammerwand hatte die Zahl der Myofibrillen um 12 % und die Zahl der Mitochondrien pro Herzmuskelzellfläche um 9 % zugenommen. Diese Ergebnisse weisen möglicherweise auf ein ausbalanciertes Verhältnis in der Zahl der Myofibrillen und Mitochondrien in den Herzmuskelzellen hin. In weiteren Untersuchungen sollte hierbei zwischen perinukleären und intermyofibrillären Mitochondrien unterschieden werden.

Die vorliegenden morphometrischen Untersuchungen (Abb. 9) haben ergeben, daß sich die feinstrukturellen Veränderungen in Herzen mit einer Gewichtszunahme infolge eines physiologischen Wachstums- und Alterungsprozesses von denjenigen unterscheiden, die man bei einer Zunahme des Herzgewichtes als Folge einer trainingsbedingten Hypertrophie beobachten kann (7). Der Alterungsprozeß des Herzens ist somit nicht eine einfache Anpassungsreaktion an eine Mehrbelastung möglicherweise durch ansteigende Blutdruckwerte. Überdies wurde eine Blutdruckerhöhung bei alten Tieren des von uns untersuchten

Rattenstammes in der Literatur nicht beschrieben. Wertet man die quantitativen Veränderungen am Myokard als Ausdruck eines Alterungsvorganges, dann zeigen die vorliegenden Untersuchungen, daß die stärker belastete linke Herzkammer schneller altert als die rechte. Wieweit die Belastung modifizierend auf den Alterungsprozeß einwirkt, ist noch nicht bekannt.

	Junge Ratten		Alte Ratten	
	Rechter Ventrikel	Linker Ventrikel	Rechter Ventrikel	Linker Ventrikel
MOP	27.53 $\pm$ 3.47	28.42 $\pm$ 0.82	27.29 $\pm$ 1.17	25.93 $\pm$ 2.21
PTM	27.33 $\pm$ 3.39	28.35 $\pm$ 1.47	27.46 $\pm$ 0.70	25.46 $\pm$ 2.36

Tab. 1: Volumendichte der Mitochondrien, ermittelt mit einem
manuell-optischen System (MOP) und durch Punkttreffer-
methode (PTM)

Junge Ratten (n = 3) Alte Ratten (n = 3)

	Rechter Ventrikel	Linker Ventrikel	Rechter Ventrikel	Linker Ventrikel
Volumendichte des Interstitiums (%)	15.67 ± 3.33	16.00 ± 3.82	23.89 ± 4.50	18.87 ± 3.50
Volumendichte der Mitochondrien (%)	27.53 ± 3.47	28.42 ± 0.82	27.29 ± 1.17	25.93 ± 2.21
Numerische Dichte der Mitochondrien ($\times 10^6/\text{cm}^2$)	46.38 ± 10.27	40.58 ± 7.13	50.76 ± 4.16	57.65 ± 9.50
Mittlere Mitochondriengröße (μm)	0.61 ± 0.13	0.72 ± 0.13	0.54 ± 0.06	0.46 ± 0.07
Volumendichte der Myofibrillen (%)	49.93 ± 1.10	48.12 ± 2.34	52.12 ± 1.78	53.14 ± 5.04
Breite der Myofibrillen (μm)	0.66 ± 0.11	0.74 ± 0.07	0.62 ± 0.01	0.63 ± 0.09
Anzahl der Myofibrillen	64.5 ± 7.13	56.3 ± 8.76	72.98 ± 3.56	75.74 ± 10.24
Mitochondrien/Myofibrillen-Quotient	0.55	0.59	0.53	0.49

Tab. 2: Ergebnisse der morphometrischen Analyse am Myometrium junger und alter Ratten

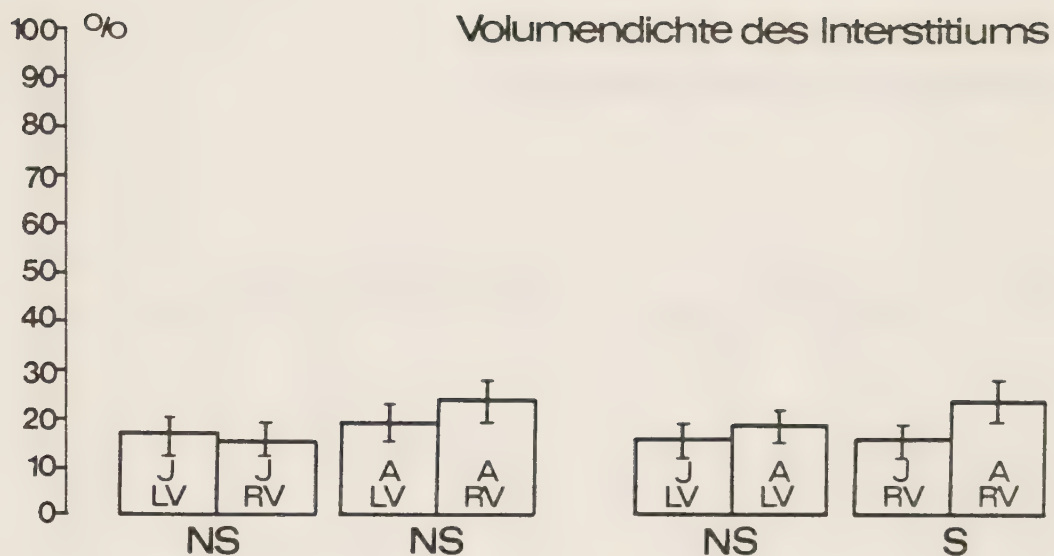


Abb. 1

Volumendichte des Interstitiums in linker (LV) und rechter (RV) Kammerwand von jungen (J) und alten (A) Ratten. Die Bestimmung erfolgte an Semidünnschnitten bei 1000facher Vergrößerung.

NS = nicht signifikant S = signifikant

Säulen: Mittelwert $\pm$ SEM

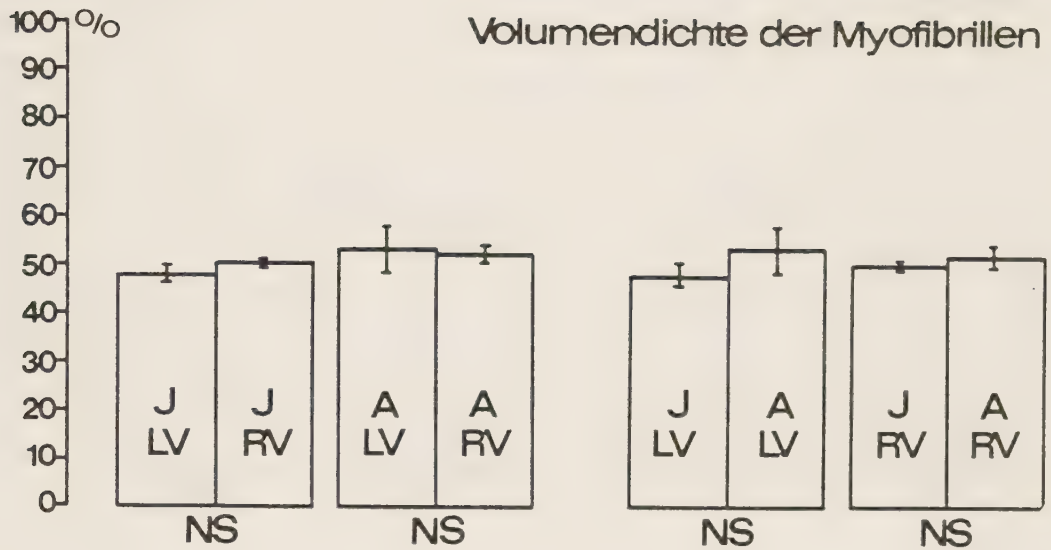


Abb. 2

Volumendichte der Mitochondrien in den Herzmuskelzellen in linker (LV) und rechter (RV) Kammerwand von jungen (J) und alten (A) Ratten. Die Bestimmung erfolgte an elektronenmikroskopischen Aufnahmen bei 10 000facher Vergrößerung. Die Prozentangaben stellen den Anteil am Zellvolumen dar. NS = nicht signifikant S = signifikant
Säulen: Mittelwert $\pm$ SEM

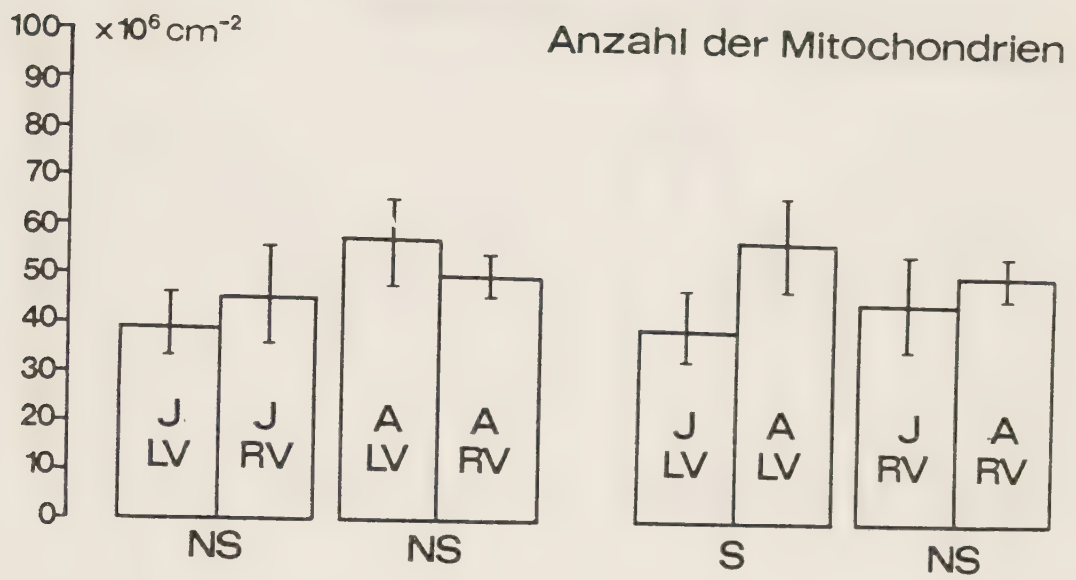


Abb. 3

Numerische Dichte der Mitochondrien in den Herzmuskelzellen der linken (LV) und rechten (RV) Kammerwand junger (J) und alter (A) Ratten. Die Bestimmung erfolgte an elektronenmikroskopischen Aufnahmen bei 10 000facher Vergrößerung.

NS = nicht signifikant S = signifikant

Säulen: Mittelwert $\pm$ SEM

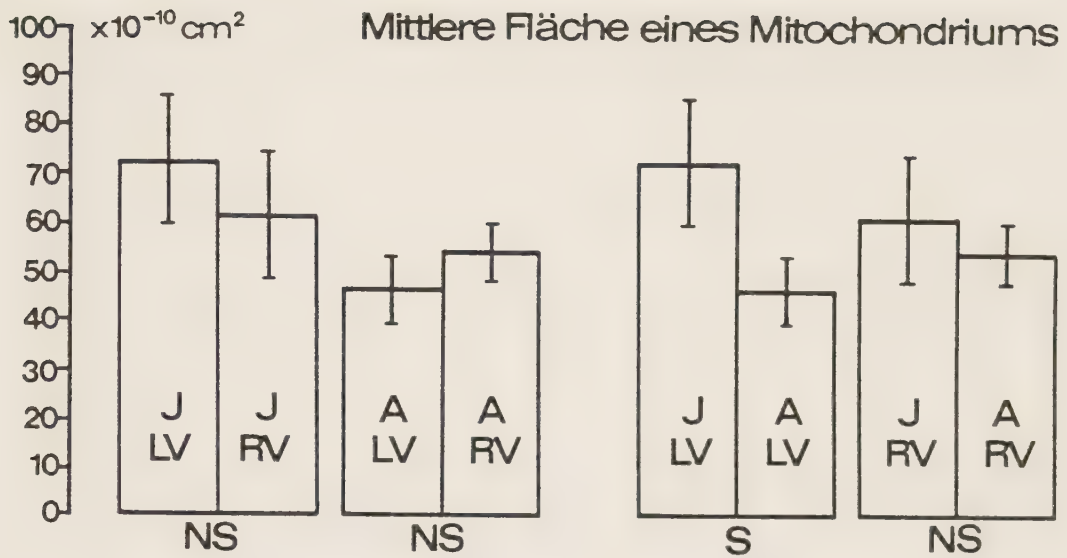


Abb. 4

Die mittlere Fläche eines Mitochondriums der Herzmuskelzellen in linker (LV) und rechter (RV) Kammerwand junger (J) und alter (A) Ratten. Die Bestimmung erfolgte an elektronenmikroskopischen Aufnahmen bei 10 000facher Vergrößerung.

NS = nicht signifikant S = signifikant

Säulen: Mittelwert $\pm$ SEM

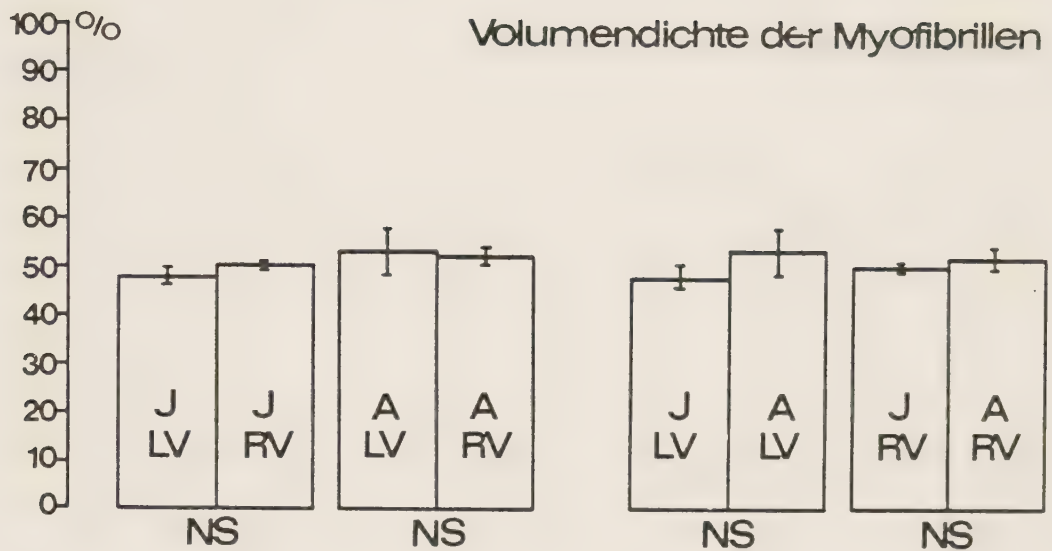


Abb. 5

Volumendichte der Myofibrillen in den Herzmuskelzellen der linken (LV) und rechten (RV) Kammerwand junger (J) und alter (A) Ratten. Die Bestimmung erfolgte an elektronenmikroskopischen Aufnahmen bei 10 000facher Vergrößerung.

NS = nicht signifikant S = signifikant

Säulen: Mittelwert $\pm$ SEM

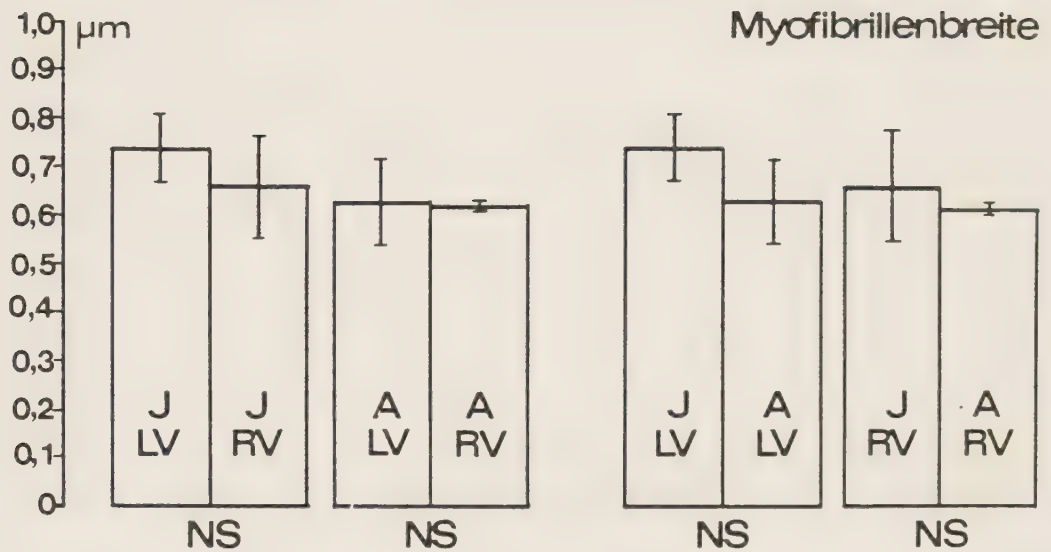


Abb. 6

Breite der Myofibrillen in den Herzmuskelzellen der linken (LV) und rechten (RV) Kammerwand junger (J) und alter (A) Ratten. Die Bestimmung erfolgte an elektronenmikroskopischen Aufnahmen bei 10 000 facher Vergrößerung.

NS = nicht signifikant S = signifikant

Säulen: Mittelwert $\pm$ SEM

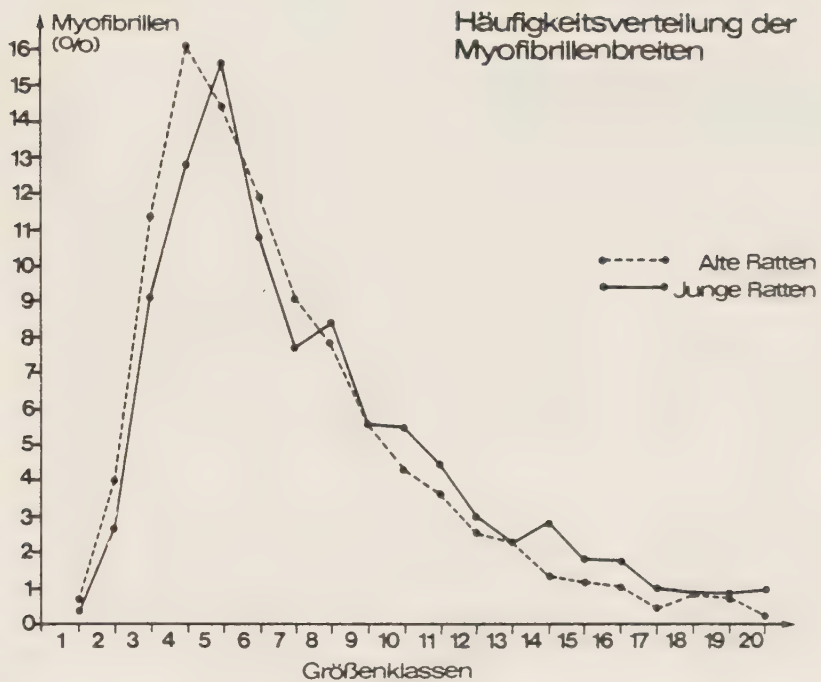


Abb. 7

Häufigkeitsverteilung der Myofibrillenbreite in den Herzmuskelzellen der linken Kammerwand junger (durchgezogene Linie) und alter (unterbrochene Linie) Ratten. Jede Einheit auf der Abszisse umfaßt eine Schwankungsbreite von $0,1\mu\text{m}$. Myofibrillen mit einer Breite bis zu $1,99\mu\text{m}$ wurden berücksichtigt.

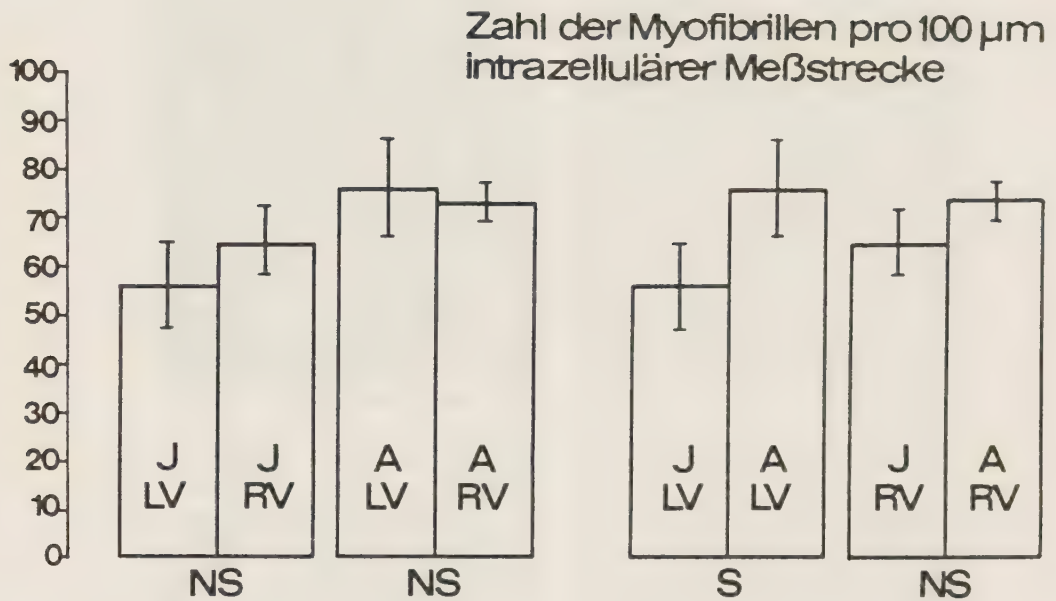


Abb. 8

Anzahl der Myofibrillen registriert entlang einer 100 μm langen, quer durch die Muskelzellen verlaufenden Linie.

Auswertung an elektronenmikroskopischen Aufnahmen bei 10 000facher Vergrößerung.

LV = linker Ventrikel RV = rechter Ventrikel

NS = nicht signifikant S = signifikant

Säulen: Mittelwert $\pm$ SEM

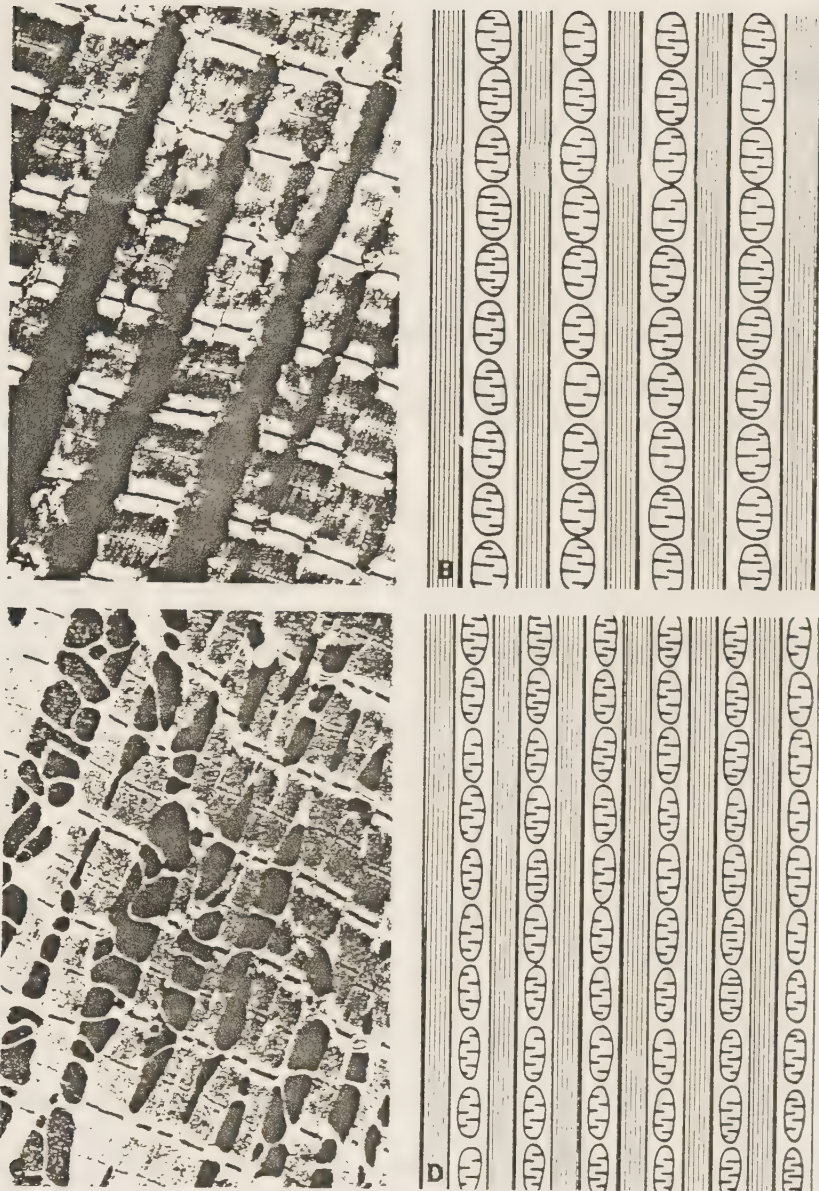


Abb. 9

Vergleichende Darstellung des Myokards junger und alter Ratten in elektronenmikroskopischen Aufnahmen (A und C) und maßstabsgerechten Schemazeichnungen (B und D). In beiden Tiergruppen ist die Volumendichte der Mitochondrien von annähernd gleicher Größe, aber die Zahl der Mitochondrien hat im Alter signifikant zugenommen.

A und B: Linksventrikuläres Myokard von jungen Ratten mit breiten Myofibrillen und großen Mitochondrien.

C und D: Linksventrikuläres Myokard von alten Ratten mit schmalen Myofibrillen und kleinen Mitochondrien.

A: 9200fache Vergrößerung C: 9600fache Vergrößerung

Literatur

- 1 Adler, C.P.: DNA-Gehalt und Zellzahl in alten Menschenherzen. Verh. Dtsch. Ges. Path. 59, 328 (1975)
- 2 Anversa, P.; Vitali-Mazza, L.; Visioli, O.; Marchetti, G.: Experimental cardiac hypertrophy: A quantitative ultrastructural study in the compensatory stage. J. Mol. Cell Cardiol. 3, 213 (1971)
- 3 Anversa, P.; Olivietti, G.; Melissari, M.; Loud, V.: Stereological measurement of cellular and subcellular hypertrophy and hyperplasia in the papillary muscle of adult rats. J. Mol. Cell Cardiol. 12, 781 (1980)
- 4 Band, W.; Goedhard, W.J.A.; Riedijk, W.W.J.: Aging of the cardiovascular system of the rat. In: 5th European Symposium on Basic Research in Gerontology. Eds.: Schmidt, U.J.; Brüscke, G.; Lang, E.; Viidik, A.; Platt, D.; Frolkis, V.V.; Schulz, F.H., page 388, published by Dr. Straube, Erlangen 1977
- 5 Ferrans, V.J.: Ultrastructure of degenerated muscle cells in patients with cardiac hypertrophy. In: Myocardial Failure. Eds.: Riecker, G.; Weber, A.; Goodwin, J., page 185. Springer; Berlin, Heidelberg, New York 1977

- 6 Fleischer, M.; Warmuth, H.; Backwinkel, K.-P.; Themann, H.:
Feinstrukturell-morphometrische Befunde an der Kammerwand
des nicht belasteten menschlichen linken Ventrikels junger
und alter Patienten. Virchows Arch. A Path. Anat. und
Histol. 380, 123 (1978)
- 7 Frenzel, H.; Höltermann, W.; Schnürch, H.-G.; Novi, A.M.;
Hort, W.: Experimentelle morphologische und biochemische
Untersuchungen am Herzen während der Rückbildung einer
Hypertrophie. Verh. Dtsch. Ges. Path. 65, 481 (1981)
- 8 Gebhardt, W.: Physiologie und Pathophysiologie des
alternden Herzens. In: Das Herz des alternden Menschen.
Eds.: Schmidt, J.; Lang, E., pg. 19, Verlag Dr. Straube,
Erlangen 1971
- 9 Heller, L.G.; Whitehorn, W.V.: Age-associated alterations
in myocardial contractile properties. Am. J. Physiol. 222,
1613 (1972)
- 10 Herbener, G.H.: A morphometric study of age-dependent
changes in mitochondrial populations of mouse liver and
heart. J. Geront. 31, 8 (1976)
- 11 Jansen, H.H.: Über den Bindegewebsgehalt des Herzmuskels.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 46, 262 (1962)

- 12 Kment, A.; Leibetseder, J.; Burger, H.: Gerontologische Untersuchungen an Rattenherzmitochondrien. Gerontologia 12, 193 (1966)

- 13 Knieriem, H.-J.: Über den Bindegewebsgehalt des Herzmuskels des Menschen. Arch. Kreislaufforsch. 44, 231 (1964)

- 14 Lee, J.C.; Karpeles, L.M.; Downing, S.E.: Age-related changes of cardiac performance in male rats. Am. J. Physiol. 222, 432 (1972)

- 15 Lindner, J.; Grasedyck, K.; Schütte, B.; Wagner, M.; Ueberberg, H.; Dettmer, N.; Bittmann, S.; Schulz, I.: Aging of connective tissue. In: Vth European Symposium on Basic Research in Gerontology. Eds.: Schmidt, U.J.; Brüscke, G.; Lange, E.; Viidik, A.; Platt, D.; Frolkis, V.V.; Schulz, F.H., pg. 219, Verlag Dr. Straube, Erlangen 1977

- 16 Linzbach, A.J.: Das Altern des menschlichen Herzens. In: Handbuch der Allgemeinen Pathologie, Bd. IV/4, pg. 369, Eds.: Altmann, H.W. et al., Springer; Berlin, Heidelberg, New York 1972

- 17 Mall, G.; Volk, B.; Friedrich, G.; Mattfeldt, T.; Berlet, H.H.; Stefanowich, V.: Quantitatives Reaktionsmuster des Myokard nach chronischer Alkoholgabe und nach subakuter Hypoxie. Z. Kardiol. 70, 287 (1981), abstract

- 18 Meerson, F.Z.: The myocardium in hyperfunction, hypertrophy and heart failure. *Circulat. Res.* 25, suppl. II, 1 (1966)
- 19 Meessen, H.: Structural basis of myocardial hypertrophy. *Brit. Heart J.* 33, 94 (1971)
- 20 Menzies, R.A.; Gold, P.H.: The turnover of mitochondria in a variety of tissues of young adult and aged rats. *J. Biological Chemistry* 246, 2425 (1971)
- 21 Munnell, J.F.; Getty, R.: Rate of accumulation of cardiac lipofuscin in the aging canine. *J. Geront.* 23, 154 (1968)
- 22 Novi, A.M.: Quantitative and electron microscopic observations supporting a "metabolic theory" of insufficiency of hypertrophic heart. In: *Proceedings of the Vth European Congress of Cardiology*. Vol. II, 243, Athens 1968 (a)
- 23 Novi, A.M.: Beitrag zur Feinstruktur des Herzmuskels bei experimenteller Herzhypertrophie. *Beitr. path. Anat.* 137, 19 (1968) (b)
24. Poche, R.; Mönkemeier, D.: Quantitative morphologische Untersuchungen über das Verhältnis Mitochondrien : Myofibrillen in den Herzmuskelzellen bei Hungeratrophie und im Winterschlaf. *Virchows Arch. path. Anat.* 335, 271 (1962)

- 25 Poche, R.; De Mello Mattos, G.M.; Rembarz, H.W.;
Stoepel, K.: Über das Verhältnis Mitochondrien :
Myofibrillen in den Herzmuskelzellen bei Druckhyper-
trophie des Herzens. Virchows Arch. Abt. A path. Anat.
344, 100 (1968)

- 26 Pomerance, A.: Cardiac pathology in the aged.
Geriatrics 23, 101 (1968)

- 27 Rosenberg, B.; Pfitzer, P.: Ploidy in the hearts of
elderly patients. Virchows Arch. B Cell Path. (1982)

- 28 Rothbaum, D.A.; Angell, C.S.; Shock, N.W.: Cardiac
performance in the unanesthetized senescent male rat.
J. Geront. 28, 287 (1973)

- 29 Sachs, H.G.; Colgau, J.A.; Lazarus, M.L.: Ultrastructure
of the aging myocardium: A morphometric approach.
Am. J. Anat. 150, 63 (1977)

- 30 Shreiner, D.P.; Weisfeldt, M.L.; Shock, N.W.: Effects of
age, sex and breeding status on the rat heart. Am. J.
Physiol. 217, 176 (1969)

- 31 Slater, E.C.: Biochemistry of sarcosomes. In: Structure
and function of muscle. Vol. II, ed. by G.H. Bourne.
Academic Press, New York and London 1960

- 32 Strehler, B.L.; Mark, D.D.; Mildvan, A.S.; Gee, M.V.:
Rate and magnitude of age pigment accumulation in the
human myocardium. J. Geront. 14, 430 (1959)
- 33 Swigart, R.H.; Riley, H.S.; Withers, J.; Rogers, J.B.:
A comparison of the distribution of cardiac glycogen in
young and old guinea pigs. J. Geront. 16, 239 (1961)
- 34 Thiedemann, K.-U.; Holubarsch, Ch.; Jacob, R.; Medugorac, I.:
Morphometrische Untersuchungen am linksventrikulären Myokard
von Goldblatt-II und spontan hypertensiven Ratten.
Z. Kardiol. 70, 285 (1981), abstract
- 35 Tomanek, R.J.; Karlsson, U.L.: Myocardial ultrastructure
of young and senescent rats. J. Ultrastruct. Res. 42,
201 (1973)
- 36 Travis, D.F.; Travis, A.: Ultrastructural changes in the
left ventricular rat myocardial cells with age.
J. Ultrastruct. Res. 39, 124 (1972)
- 37 Weisfeldt, M.L.: Function of cardiac muscle in aging rat.
Adv. Exp. Med. Biol. 61, 95 (1975)
- 38 Weisfeldt, M.L.; Wright, J.R.; Shreiner, D.P.; Lakatta, E.;
Shock, N.W.: Coronary flow and oxygen extraction in the
perfused heart of senescent male rats. J. Applied Physiol.
30, 44 (1971)

- 39 Wildenthal, K.; Decker, R.S.; Poole, A.R.; Dingle, J.T.:
Age-related alterations in cardiac lysosomes.
J. Mol. Cell Cardiol. 9, 859 (1977)
- 40 Wollenberger, A.; Schulze, W.: Über das Volumenverhältnis
von Mitochondrien zu Myofibrillen im chronisch überlasteten,
hypertrophierten Herzen. Naturwissenschaften 49, 161 (1962)

Lebenslauf

Am 18.12.1957 wurde ich in Münster/Westf. geboren.
Meine Eltern sind Johannes Feimann, geboren am
15.06.1918, aus Rhede/Ems und Josefine Feimann,
geb. Greiwe, geboren am 22.01.1923, aus Sendenhorst.
Mein Vater verstarb am 23.11.1977.

1964 - 1967 besuchte ich die Volksschule Glandorf.
Mein Abitur legte ich 1976 am neusprachlichen Gymna-
sium Laurentianum in Warendorf ab. Im gleichen Jahr
war ich nach meiner Anerkennung als Kriegsdienst-
verweigerer drei Monate als Zivildienstleistender
im Krankenpflegebereich tätig. Nach Erhalt eines
Studienplatzes in Medizin wurde ich vom Zivildienst
zurückgestellt, worauf ich im Herbst 1976 das Medizin-
studium an der Ruhr-Universität Bochum aufnahm.
1978 absolvierte ich das Physikum. Anschließend
setzte ich mein Studium an der Universität Düssel-
dorf fort, wo ich im November 1982 die ärztliche
Prüfung ablegte. Die Approbation als Arzt erhielt
ich am 03.12.1982.

"Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf"

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. Hopf

Referent
gez.: Prof. Dr. Frenzel
Korreferent
gez.: Priv.-Doz. Dr. Lösse

